



Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# Effekter på respirationen vid farmakologisk immobilisering

*John-Filip Lundin*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 53

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## Effekter på respirationen vid farmakologisk immobilisering

Effects on the respiration caused by chemical immobilisation

*John-Filip Lundin*

**Handledare:**

Carina Ingvast-Larsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap  
Helena Öhrvik, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2011

**Omslagsbild:** John-Filip Lundin

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 53  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Farmakologisk immobilisering, opioider, vilda djur, hypoxi, partiellt syretryck, syremättnad

**Key words:** Chemical immobilisation, opioids, wildlife, hypoxemia, partial pressure of oxygen, oxygen saturation



# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

<b>SAMMANFATTNING.....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>2</b>
<b>INLEDNING.....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIAL OCH METODER.....</b>	<b>3</b>
<b>LITTERATURÖVERSIKT .....</b>	<b>4</b>
IMMOBILISERINGSMETODER .....	4
VALET AV LÄKEMEDEL VID IMMOBILISERING .....	4
<i>Sedativ</i> .....	4
<i>Anestetikum</i> .....	5
<i>Analgetikum</i> .....	5
SYRETRYCK OCH SYREMÄTTNAD .....	6
IMMOBILISERINGSPROTOKOLL .....	6
<i>Opioid (agonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist</i> .....	6
<i>Opioid (agonist eller agonist/antagonist) + neuroleptikum</i> .....	7
<i>Opioid (agonist/antagonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist + neuroleptikum</i> .....	8
<i>Opioid (agonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist + neuroleptikum + ytterligare opioid (agonist/antagonist)</i> .....	8
<i>Opioid (agonist/antagonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist + dissociativt anestetikum</i> .....	9
<i>Enbart opioid (agonist)</i> .....	10
<i>Utan opioid</i> .....	10
<b>DISKUSSION .....</b>	<b>11</b>
IMMOBILISERINGSPROTOKOLL .....	11
<i>Opioid (agonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist</i> .....	11
<i>Opioid (agonist eller agonist/antagonist) + neuroleptikum</i> .....	11
<i>Opioid (agonist/antagonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist + neuroleptikum</i> .....	11
<i>Opioid (agonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist + neuroleptikum + ytterligare opioid (agonist/antagonist)</i> .....	12
<i>Opioid (agonist/antagonist) + <math>\alpha_2</math>-agonist + dissociativt anestetikum</i> .....	12
<i>Enbart opioid (agonist)</i> .....	13
<i>Utan opioid</i> .....	13
SVÅRIGHETER MED JÄMFÖRANDE AV IMMOBILISERINGSPROTOKOLL .....	13
BIAS .....	13
SLUTSATS.....	14
<b>LITTERATURFÖRTECKNING .....</b>	<b>15</b>

## **SAMMANFATTNING**

Vid farmakologisk immobilisering av vilda djur i djurparker eller i frihet försätter man djuren i ett tillstånd av orörlighet eller medvetslöshet. Läkemedelsblandningar används i immobiliseringsprotokoll där sedativ, analgetikum och anestetikum injiceras tillsammans. En av de vanligaste och allvarligaste komplikationerna vid immobilisering är syrebrist, vilket kan leda till döden. I immobiliseringsprotokoll används vanligtvis mycket potenta opioider som är agonister på  $\mu$ -receptorn, vars aktivering kan leda till andningsdepression. Dessa opioider kan även användas som enda immobiliseringssubstans eftersom de även har sedativ effekt som är tillräcklig för enklare hantering av djuret. Även opioider som är agonister på  $\kappa$ - och  $\delta$ -receptorerna och antagonister på  $\mu$ -receptorn används tillsammans med andra substanser vid immobilisering. Syftet var att undersöka hur ett protokoll med opioider påverkar respirationen. Respiration kan mätas med många markörer, bland annat partiellt syretryck i artärer och vener och hemoglobinet syremättnad. Sex protokoll innehållande opioider jämfördes med avseende på deras effekt på syretryck och syremättnad. Protokollen innehöll en eller flera av följande läkemedel:  $\alpha_2$ -agonister, neuroleptikum och dissociativa anestetikum. Slutligen har påverkan på respirationen analyserats i ett protokoll utan opioid som jämförelse. Immobiliseringsprotokoll med opioider påverkar respirationen negativt framförallt tillsammans med andra farmaka som också påverkar respirationen negativt. Ett protokoll med en opioid som är antagonist på  $\mu$ -receptorn och samtidigt agonist på  $\kappa$ - och  $\delta$ -receptorerna, en  $\alpha_2$ -agonist och ett dissociativt anestetikum visade sig ge minst påverkan på respirationen på flera djurslag. En ren agonist kan användas som ensam substans vid hantering och mindre ingrepp. Vid all immobilisering bör dock artificiell syretillförsel administreras och djuren ska ligga i bröstläge.

## SUMMARY

When chemical immobilisation is used for capturing wildlife in zoos or in the wild the animals are made immobile or unconscious. Combinations of drugs are used in immobilisation protocols where tranquilizers or sedatives, analgesics and anesthetics are injected together. One of the most common and most serious side effects when immobilising is hypoxia, which can lead to death. Usually, opioids are used as analgesics in immobilisation protocols and the opioids are often very potent agonists at the  $\mu$ -receptor, whose activation can lead to respiratory depression. These opioids can also be used as only immobilisation substance, while they also have sedative effect, which is enough for easier handling. Also opioids which are antagonists on the  $\mu$ -receptor and agonists on the  $\kappa$ - and  $\delta$ -receptors are used with other substances when immobilising. The purpose was to investigate how a protocol with opioids affects the respiration. Respiration can be measured using many markers, for example partial pressure of oxygen in arteries and veins, and oxygen saturation of hemoglobin. Six protocols containing opioids were compared with regard to their effects on oxygen pressure and oxygen saturation. The protocols contained one or more of the following drugs:  $\alpha_2$ -agonists, neuroleptics and dissociative anesthetics. Ultimately, the effect on the respiration was analysed in a protocol without opioids for comparison. Immobilisation protocols containing opioids affects the respiration negatively, especially in combination with other drugs, which also affects the respiration negatively. A protocol with an opioid, which is antagonist at the  $\mu$ -receptor and agonist on the  $\kappa$ - and  $\delta$ -receptors, an  $\alpha_2$ -agonist and a dissociative anesthetic was shown to affect the respiration the least in several species. A pure agonist can be used as only substance when handling or performing minor operation. Although, always when immobilising, artificial oxygen administration should be applied and the animals should be in sternal position.

## INLEDNING

Nielsen (1999) definierar farmakologisk immobilisering som att, med farmaka, göra ett djur kraftigt lugnat, orörligt eller medvetslöst för att kunna hantera det säkert utan fara för de personer som behandlar djuret. Ett immobiliserat djur är därmed inte automatiskt ett sövt djur och ett sövt djur är inte automatiskt immobiliserat.

Farmakologisk immobilisering av vilda djur på exempelvis djurparker är ett relativt smalt ämne inom den veterinärmedicinska farmakologin och därmed finns relativt lite forskning inom ämnet. Immobilisering används framför allt inom viltforskningen och i djurparker. I djurparksmiljö och i frihet föreligger fältmässiga förhållanden och en optimal behandlingsmiljö kan sällan åstadkommas. Dessutom finns sällan tillgång till apparatur som krävs för att säkert övervaka anestesi.

Opioider används mycket frekvent vid immobilisering, men avsevärt mer potenta opioider än vid konventionell veterinärmedicin eftersom det ofta handlar om både större och farligare djur än i merparten av veterinärmedicinen. Kreeger *et al.* (2002) nämner hypoventilation som den vanligaste biverkningen vid immobilisering och det är också den, i litteraturen, mest omskrivna bieffekten. Syrebrist ger omedelbart ett livshotande tillstånd. Opioider, som också ger nedsatt respiration, används ofta i kombinationer med andra substanser vid immobilisering.

Eftersom hypoxi är en vanlig och allvarlig biverkning och opioider är mycket vanligt förekommande inom immobilisering så valdes frågeställningen: Hur påverkas ett immobiliserat djurs respiration av olika immobiliseringsprotokoll innehållande opioider?

## MATERIAL OCH METODER

Sökandet av litteratur har framför allt gjorts mot databaserna PubMed och Web of Knowledge. Inledande sökord var "immobil\*", det brittiska "immobilisation" och det amerikanska "immobilization". De inledande sökningarna gav många träffar och var inte specifika för farmakologisk immobilisering och vilda djur. Av den anledningen lades "chemical" till de tidigare sökorden och även "wild", "wild animals" och "wildlife" tillfördes. För att slutligen nå en rimlig begränsning lades "opioids", "carfentanyl", "etorphine" och "xylazine" till och för att begränsa det till en bieffekt las även "hypoxemia" till. Förklarande och kompletterande fakta är hämtad ur farmakologisk och fysiologisk referenslitteratur från Veterinärbiblioteket i Uppsala.



## LITTERATURÖVERSIKT

### Immobiliseringsmetoder

Vid farmakologisk immobilisering används sprutor eller pilar laddade med olika farmakologiska blandningar för att uppnå ett, för djurslaget och individen, så bra immobiliseringsresultat som möjligt. Blandningen injiceras med en spruta eller skjuts iväg i en pil med ett skjutvapen. Oftast används ett blåsrör eller av ett gevär med gastryck. Valet av injiceringsmetod beror på avståndet till djuret och faran för människan att närma sig ett opåverkat djur av den aktuella arten. (Kreeger *et al.*, 2002).

### Valet av läkemedel vid immobilisering

Valet av farmaka är aldrig enkelt. Inom de olika läkemedelsgrupperna finns flertalet olika substanser med olika effekter, bieffekter och potens. Det slutgiltiga valet beror alltid på djurslag, yttre faktorer i sammanhanget och känd polymorfism mellan individer om individerna har immobiliserats tidigare. Att kombinera olika farmaka i immobiliseringsprotokoll ger fördelar som dosreducering, på grund av synergism, vilket leder till att risken för negativa bieffekter minskar och induktionen går förhållandevis snabbt. (Kreeger *et al.*, 2002).

### Sedativ

Sedativa läkemedel används inom immobiliseringen framför allt som komplement till anestetikum eftersom de både potentierar anestetikum och ger en snabbare induktion. Biverkningarna av sedativ måste tas hänsyn till vid immobilisering eftersom sedativa läkemedel nästan alltid ingår i immobiliseringsprotokollet. Det finns tre stora grupper av sedativa läkemedel som används vid immobilisering, neuroleptika – dopaminantagonister, ataraktika – GABA-agonister och övriga lugnande medel –  $\alpha_2$ -agonister.

Dopaminantagonisterna verkar som antagonister på dopaminreceptorerna i centrala nervsystemet, vilket ger en sedativ effekt. Substanserna är ofta oselektiva och verkar därmed på flertalet andra receptorer både centralt och perifert, vilket leder till oönskade bieffekter som exempelvis sänkt blodtryck. Respirationen påverkas inte och i vissa lägen har man till och med en ökad respiration uppmäts (Kreeger *et al.*, 2002).

GABA-agonister är agonister på GABA<sub>A</sub>-receptorn i centrala nervsystemet. Det ger en ökad bindning av gammaaminosmörtsyra till GABA<sub>A</sub>-receptorn, vilket ger en ökad permeabilitet i kloridjonkanaler. Kloridjonen som släpps igenom ger hyperpolarisering av nervceller så att aktionspotentialen inte utlöses, vilket ger en sedativ effekt. Inom immobiliseringen används de framförallt som komplement till dissociativ anestetikum eftersom de även är muskelrelaxerande och därmed kramplösande. De GABA-agonister som används som sederande medel – benzodiazepiner – påverkar inte respirationen negativt.

Inom immobiliseringen används  $\alpha_2$ -agonisterna framför allt som komplement till opioider eller dissociativa anestetikum för att ge en lugn induktion. De verkar som agonister på  $\alpha_2$ -receptorer och bindningen till presynaptiska receptorer ger en minskad frisättning av noradrenalin, vilket har en sederande effekt.  $\alpha_2$ -agonister kan användas som enda sederingsmedel. Däremot kan det immobiliserade djuret vakna av enbart yttre faktorer som

till exempel höga ljud.  $\alpha_2$ -agonister som ensam substans ger tillräcklig sedering och analgesi enbart för lättare behandlingar och förflyttningar. Vid större invasiva ingrepp används  $\alpha_2$ -agonister framförallt för sina lugnande egenskaper i kombination med till exempel anestetikum. De har i sig inte tillräcklig analgetisk effekt utan måste kombineras med analgetikum. Dessa substanser ger kraftigt nedsatt respiration. (Kreeger *et al.*, 2002; Rang *et al.*, 2007).

Exempel på sedativa substanser: azaperon – dopaminantagonist, diazepam – GABA-agonist, detomidin, medetomidin, och xylazin, –  $\alpha_2$ -agonister.

### **Anestetikum**

Dissociativa anestetikum är mycket vanliga vid immobilisering. Dessa verkar som antagonist på NMDA-receptorer i centrala nervsystemet. När receptorerna blockeras minskar flödet av joner, vilket leder till att kontakten mellan nervcellerna i hjärnan och ryggmärgen upphör. Dissociativa anestetikum ger inte fullgod anestesi men däremot fullgod amnesi och fullständig analgesi. Djuret försätts i ett tillstånd med en modifierbar muskelstelhet där de fortfarande har öppna ögon och kvarstående kornealreflex. Administreras dissociativa anestetikum som enda preparat ger de kramper och våldsam induktion. Av denna anledning måste de alltid kombineras med sedativa och muskelrelaxerande medel. Den egenskap som framför allt gör dem till lämpliga immobiliseringsmedel är att de inte påverkar respirationen nämnvärt och därmed är mycket lämpliga för arbete i fält. Däremot så höjs blodtrycket och hjärtrytmen ökar till skillnad mot de flesta övriga anestetikum. Dessa substansers största nackdel är dock att det inte finns en antidot. Därför måste effekten av dissociativa anestetikum avta innan antidot till andra substanser kan administreras. (Nielsen, 1999; Kreeger *et al.*, 2002, Rang *et al.*, 2007).

Exempel på substans ur denna grupp: ketamin – dissociativt anestetikum.

### **Analgetikum**

Opioider är välkända analgetikum och kan beroende på opioid även användas för generell immobilisering. De ger en immobiliserande effekt men klassas inte som anestetikum. Det beror på att djuren ofta reagerar på stimuli som ljud och beröring, vilket tyder på att de inte är helt medvetslösa, vilket anestesi innebär. Opioider binder till  $\mu$ -,  $\kappa$ - och/eller  $\delta$ -receptorer i centrala nervsystemet och som agonister till dessa receptorer aktiverar de inhiberande G-protein vilket leder till mindre mängd cAMP intracellulärt. G-proteinet öppnar också kaliumkanaler och inhiberar de spänningsberoende kalciumkanalerna. Detta gör att nervcellerna bli hyperpolariserade samt frisättningen av transmittorsubstans minskar och nervsignaler förs inte vidare, vilket ger analgetisk effekt på olika nivåer i kroppen. Fullständiga  $\mu$ -agonister (etorfin, carfentanyl) verkar både centralt och perifert och aktivering av framförallt  $\mu$ -receptorn är kopplad till nedsatt respiration. De opioider som är agonister/antagonister är agonister på en eller två receptorer och antagonister på de kvarvarande. Butorfanol är antagonist på  $\mu$ -receptorn men agonist på  $\kappa$ - och  $\delta$ -receptorerna. (Nielsen, 1999; Kreeger *et al.*, 2002, Rang *et al.*, 2007).

Opioider är mycket fördelaktiga som immobiliseringsmedel. De kan administreras på många olika vis och ger god analgetisk effekt och de har antidot som fungerar snabbt och väl genom att verka som antagonister på opioidreceptorerna, vilket förhindrar opioider från att utöva sin effekt. Det finns även en hel del nackdelar med användandet av opioider eftersom de påverkar respirationen negativt och kan öka saliveringen markant, vilket kan påverka respirationen sekundärt. Ofta används mer potenta opioider än vad som används inom den konventionella veterinärmedicinen. Vid oavsiktlig injektion på människa är sådana opioider mycket toxiska och ofta dödliga. Att dessa opioider används (carfentanyl, etorfin) beror på att immobiliseringen ofta utförs på mycket stora och farliga djur. Etorfin har visats vara ungefär 6,000 gånger mer potent än morfin och carfentanyl har visat sig vara 10,000 gånger mer potent än morfin. Dessutom är båda substanserna fullständiga agonister för  $\mu$ -,  $\kappa$ - och  $\delta$ -receptorerna, vilket ger god analgesi på flera nivåer i kroppen. Butorfanol, en så kallad agonist/antagonist, är agonist på  $\kappa$ -receptorn och ger sedering och spinal analgesi. Den är däremot en antagonist på  $\mu$ -receptorn, vilket gör att den inte påverkar respiration kraftigt men djuret kan lättare vakna av yttre stimuli även vid immobilisering tillsammans med en  $\alpha_2$ -agonist. (Nielsen, 1999; Adams 2001; Kreeger *et al.*, 2002; Rang *et al.*, 2007).

### **Syretryck och syremättnad**

Ett flertal olika variabler används för att mäta respirationen. Partiellt syretryck –  $\text{PaO}_2$  mäts i mmHg. I artärerna ligger värdet normalt på 100 mmHg och i venerna på 40 mmHg. Syremättnad i hemoglobin –  $\text{SaO}_2$  mäts i procent. När allt hemoglobin binder till syre så är syremättnaden 100%. Ett syretryck på 60 mmHg i artärerna ger en ungefärlig syremättnad på 90%. I det läget reagerar kemoreceptorerna och ökar andningsfrekvensen på grund av syrebrist. Syretrycket och syremättnaden sjunker korrelerat, vilket innebär att ett sjunkande tryck leder till generell hypoxi och risk för död. (Sjaastad *et al.*, 2003).

Syretryck och syremättnad mättes antingen genom analys av artärblodprov eller genom pulsoximeter fäst i en slemhinna. Artificiell syretillförsel administrerades via en kateter införd i nashålan.

### **Immobiliseringsprotokoll**

#### **Opioid (agonist) + $\alpha_2$ -agonist**

Opioid (carfentanyl) tillsammans med och  $\alpha_2$ -agonist (xylazin) minskade andningsfrekvensen avsevärt jämfört med protokollet  $\alpha_2$ -agonist (medetomidin) och dissociativt anestetikum (ketamin) i en studie på hjort (n=7). Däremot noterades inga signifikanta skillnader i syretryck som var lågt i båda grupperna (se tabell 1). Användning av protokollet utan opioid gav ett stabilt lågt värde på syretryck medan protokollet som innehöll opioid gav en återhämtning av syretrycket under försöket som varade i 60 minuter. (Caulkett *et al.*, 2000).

Även på älg (n=8) har lågt syretryck uppmätts efter immobilisering med opioid (carfentanyl) tillsammans med  $\alpha_2$ -agonist (xylazin). I försöket försökte man avhjälpa problemet med att artificiellt administrera 100%  $\text{O}_2$  eller luft innehållande 21%  $\text{O}_2$  och 79%  $\text{N}_2$ . De älgar som administrerades rent  $\text{O}_2$  visade, i jämförelse med luftgruppen, ett signifikant högre  $\text{PaO}_2$  (se

tabell 1). Trots detta visade ett flertal individer tecken på klinisk hypoxi,  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, någon gång under försöket. (Paterson *et al.*, 2009).

Båda minimivärdena av  $\text{PaO}_2$  uppmättes på samma individ. Utan opioid låg syretrycket på 42,8 mmHg och med opioid på 38,8 mmHg. (Caulkett *et al.*, 2000). I Paterson *et al.*, (2009) hade hälften av älgarna i syregruppen ett  $\text{PaO}_2 \leq 57$  mmHg nio minuter efter induktion. Älgarnas värde på syretryck ökade under försökets gång bland djuren i syregruppen. Älgarna som tillfördes luft visade tecken på hypoxi efter sex minuter och det kvarstod under resten av immobiliseringen.

Carfentanyl tillsammans med en  $\alpha_2$ -agonist visade sig tydligt påverka respirationen negativt och var inte tillräckligt påverkligt med syretillförsel. Även protokollet med en  $\alpha_2$ -agonist och ett dissociativt anestetikum gav motsvarande låga värden och därmed jämförbart med opioidprotokollen utan syretillförsel.

Tabell 1. Medelvärden på syretryck efter användning av immobiliseringsprotokoll med opioid +  $\alpha_2$ -agonist på hjort och älg samt dissociativt anestetikum +  $\alpha_2$ -agonist på hjort

	CX eller MK (Caulkett <i>et al.</i> , 2000)		CX (Paterson <i>et al.</i> , 2009)	
	CX	MK	CX + 100% O <sub>2</sub>	CX + 79% N <sub>2</sub> + 21% O <sub>2</sub>
Syretryck (mmHg)	52±9 – 68±10	58±9 – 62±15	>70	47±12

CX: carfentanil och xylazin MK: medetomidin och ketamin

### **Opioid (agonist eller agonist/antagonist) + neuroleptikum**

Immobilisering av trubbnoshörningar involverar ofta mycket potenta opioider med risker för både djur och människa. Både syretryck och syremättnad visade sig sjunka till livshotande nivåer i ett immobiliseringsförsök med opioid (etorfin) tillsammans med neuroleptikum (azaperon) på trubbnoshörningar (n=25) varav 18 individer även fick artificiell syretillförsel. Alla individer visade vid första mätningen ett medelvärde av syremättnad på 49%. Hos individerna utan syretillförsel var syretrycket 39 mmHg och gick under immobiliseringen aldrig över 58 mmHg. Immobilisering utan syretillförsel gav låga värden både på syretryck och syremättnad (se tabell 2) (Bush *et al.*, 2004). En annan studie undersökte istället ett immobiliseringsprotokoll med opioiden butorfanol tillsammans med neuroleptikum (azaperon) på trubbnoshörningar (n=3) vid ett flertal tillfällen, vilket visade på relativt bättre värden av syremättnad (se tabell 2). (Radcliffe *et al.*, 2000).

Individer i både butorfanol- och etorfingruppen visade tecken på hypoxi. Dock var butorfanolgruppen något mindre påverkad.

Tabell 2. Medelvärden av syremättnad och syretryck efter användning av immobiliseringsprotokoll med opioid + neuroleptikum på trubbnoshörning

	Etorfin + azaperon (Bush <i>et al.</i> , 2004)		Butorfanol + azaperon (Radcliffe <i>et al.</i> , 2000)
	Utan O <sub>2</sub> -tillförsel	Med O <sub>2</sub> -tillförsel	
Syremättnad (%)	57	88	89,2±3,0
Syretryck (mmHg)	38	104	-

### **Opioid (agonist/antagonist) + $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum**

Ett immobiliseringsprotokoll innehållande opioid (butorfanol), neuroleptikum (azaperon) och  $\alpha_2$ -agonist (medetomidin) användes på vitsvanshjort (n=6) vid två tillfällen. Vid det andra tillfället fick djuren dessutom artificiell syretillförsel. Som förväntat sågs en signifikant skillnad i syremättnad och syretryck mellan de med och de utan syretillförsel. Båda parametrarna var låga under hela försöket för de individer som inte fick artificiell syretillförsel (se tabell 3). (Mich *et al.*, 2008).

Tabell 3. Medelvärden av syremättnad efter användning av immobiliseringsprotokoll med opioid,  $\alpha_2$ -agonist och neuroleptikum på vitsvanshjort

	Butorfanol, azaperon och medetomidin (Mich <i>et al.</i> , 2008)	
	Omedelbart efter immobilisering	Efter 15 min
Syremättnad – utan O <sub>2</sub> -tillförsel (%)	60,1±15,5	59,0±9,6
Syretryck – utan O <sub>2</sub> -tillförsel (mmHg)	41,9±8,9	42,4±7,8
Syremättnad – med O <sub>2</sub> -tillförsel (%)	91,0±4,9	66,0±12,9
Syretryck – med O <sub>2</sub> -tillförsel (mmHg)	41,8±4,4	125,4±36,1

### **Opioid (agonist) + $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum + ytterligare opioid (agonist/antagonist)**

Immobiliseringsprotokoll med opioid (etorfin), neuroleptikum (azaperon),  $\alpha_2$ -agonist (detomidin) och hyaluronidas gav nedsatt respiration på trubbnoshörningar (Wenger *et al.*, 2007). Hyaluronidas är ett enzym som tillsätts ett immobiliseringsprotokoll för att öka absorptionshastigheten (Kreeger *et al.*, 2002). En opioid (butorfanol) som är antagonist på  $\mu$ -receptorn tillsattes protokollet i syfte att minska de negativa effekterna på respirationen. Studien gjordes på trubbnoshörningar (n=31) i två olika länder där man antingen lade djuren i lateralt eller sternalt läge. Om djuren andades med mindre än 3-4 andetag per minut och

syremättnaden var <80% gavs en viss mängd antidot mot opioider. Kontrollgruppen visade ett signifikant högre värde på PaO<sub>2</sub> och SaO<sub>2</sub> än de djur som även hade fått butorfanol (se tabell 4).

Att tillsätta butorfanol till etorfinprotokollet visade sig inte påverka respirationen positivt utan negativt och är inte lämpligt för att motverka den nedsatta respiration som opioiden etorfin och  $\alpha_2$ -agonisten detomidin orsakade hos trubbnoshörningar. (Wenger *et al.*, 2007).

Tabell 4. Medelvärden av syremättnad hos trubbnoshörning efter användning av immobiliseringsprotokoll med opioid,  $\alpha_2$ -agonist och neuroleptikum samt med eller utan butorfanol

	Etorfin (Wenger <i>et al.</i> , 2007)			
	Utan butorfanol		Med butorfanol	
	Lateral position	Sternal position	Lateral position	Sternal position
Syremättnad (%)	71	81	57	65
Syretryck (mmHg)	54,1	63,0	36,3	45,8

#### **Opioid (agonist/antagonist) + $\alpha_2$ -agonist + dissociativt anestetikum**

Opioid (butorfanol),  $\alpha_2$ -agonist (medetomidin) tillsammans med dissociativt anestetikum (ketamin) gav låg syremättnad på thomsongaseller (n=9) (se tabell 5). När syremättnaden gick under 90% gavs gasellerna artificiell syretillförsel. (Chittick *et al.*, 2001). I en studie på guanacor, vilda lamadjur, uppmättes ett medelvärde av PaO<sub>2</sub> till 65,9±14,8 mmHg med samma protokoll. Enbart en individ uppmätte ett värde >70 mmHg. Syremättnaden däremot gick aldrig under 90% (se tabell 5) men dessa djur fick artificiell syretillförsel. (Georoff *et al.*, 2010). I ett försök med samma protokoll låg syretrycket över 90 mmHg på servaler, afrikanska kattdjur, (n=7). Syremättnad var också hög under hela försöket (se tabell 5) (Langan *et al.*, 2000). Ett liknande protokoll på tapir där  $\alpha_2$ -agonisten istället var xylazin gav också hög syremättnad (se tabell 5) även om extremvärden uppmättes på en individ till 54%. (Foerster *et al.*, 2000).

Tabell 5. Medelvärden av syretryck och syremättnad efter användning av immobiliseringsprotokoll med opioid,  $\alpha_2$ -agonist och dissociativt anestetikum på thomsongasell, guanaco, serval och tapir

	MKB (Chittick <i>et al.</i> , 2001)		MKB (Georoff <i>et al.</i> , 2000)	MKB (Langan <i>et al.</i> , 2010)	XKB (Foerster <i>et al.</i> , 2000).
	Nej	Ja	Ja	Nej	Nej
Artificiell syretillförsel					
Syremättnad (%)	<90	>90	94-98	>90	91

MKB: medetomidin, ketamin, butorfanol XKB: xylazin, ketamin, butorfanol

### **Enbart opioid (agonist)**

Opioid (carfentanyl) användes som enda immobiliseringssubstans på damagaseller (n=16). Syretrycket låg på ett högt medelvärde (se tabell 6) även om andningsfrekvensen minskade redan efter 15 minuter hos en del individer. Syremättnaden hade efter tio minuter ett högt medelvärde (se tabell 6) och i 95 % av fallen kvarstod de höga värdena resten av försöket. Det fanns dock några få fall av hypoxi där till exempel en individ, vid ett tillfälle hade ett värde av SaO<sub>2</sub> 81,3 %. Skillnader upptäcktes också i uppmätta värden från artärblodprov och pulsoximeter. (Schumacher *et al.*, 1997).

*Tabell 6. Medelvärden av syretryck och syremättnad efter användning av immobiliseringsprotokoll med enbart opioid på damagasell*

Carfentanyl (Schumacher <i>et al.</i> , 1997)	
Syretryck (mmHg)	80-90
Syremättnad (%)	94,7±3,9

### **Utan opioid**

Hypoxi av immobiliseringsprotokollet  $\alpha_2$ -agonist (medetomidin) och dissociativt anestetikum (tiletamin och zolazepam) undersöktes i brunbjörnar (n=9). Åtta björnar visade tecken på hypoxi (se tabell 7). SaO<sub>2</sub> uppmättes till <90% hos åtta av björnarna och den individ som låg över 90% hade ett värde på 91%. Alla björnar fick senare artificiell syretillförsel och vid första mätningen under syretillförsel var SaO<sub>2</sub> >90% och PaO<sub>2</sub> >100 mmHg. (Fahlman *et al.*, 2010).

*Tabell 7. Medelvärden av syretryck efter användning av immobiliseringsprotokoll utan opioid med  $\alpha_2$ -agonist och ett dissociativt anestetikum på björn*

Medetomidin, tiletamin och zolazepam (Fahlman <i>et al.</i> , 2010)	
Syretryck (mmHg)	47-63

## DISKUSSION

Immobilisering av vilda djur är i dag ett område för specialintresse, men behovet att utarbeta säkra protokoll som kan användas vid immobilisering kommer förmodligen stadigt att öka i takt med att viltforskningen ökar. Världens djurparker blir fler och bevarandeprojekt, där utrotningshotade djur skyddas internationellt, växer alltmer. Trots de, för arbetsmiljön och infektionsrisken, undermåliga förhållanden som ofta råder vid immobilisering och hantering av vilda/förvildade djur kan behandling inte vänta och varje situation innebär nya utmaningar, vilket gör arbetet med immobilisering extra intressant.

### Immobiliseringsprotokoll

#### **Opioid (agonist) + $\alpha_2$ -agonist**

Opioid (agonist) +  $\alpha_2$ -agonist visar sig sänka syretrycket till kritiska nivåer. I de beskrivna fallen gavs carfentanyl som är agonist på  $\mu$ -receptorn, och därmed andningsdeprimerande, och  $\alpha_2$ -agonist som också är andningsdeprimerande, vilket i kombination uppenbarligen påverkar respirationen kraftigt (Caulkett *et al.*, 2000; Paterson *et al.*, 2009). Protokollet med dissociativt anestetikum, som inte påverkar respirationen, och  $\alpha_2$ -agonist ger också svåra respirationsnedsättningar, vilket tyder på att  $\alpha_2$ -agonisten har en kraftig inverkan på respirationen. Att tillförseln av 79% N<sub>2</sub> och 21% O<sub>2</sub> inte hjälper syretrycket nämnvärt kan bero på att individerna spontanandas och därmed inte kan tillgodogöra sig syret bättre med en sond. Därför ses bara en förändring, om än otillräcklig, vid tillförsel av 100% O<sub>2</sub>.

#### **Opioid (agonist eller agonist/antagonist) + neuroleptikum**

Opioid (agonist eller agonist/antagonist) + neuroleptikum visar sig påverka både syretryck och syremättnad negativt vid användandet av etorfin (Bush *et al.*, 2004). Detta trots att azaperon har visat sig stimulera respiration (Kreeger *et al.* 2002). Det hade varit intressant att se vad värdena hade blivit utan azaperon. Inget djur utan syretillförsel uppvisade en syremättnad >70% i etorfinstudien, vilket visar på att azaperon inte kan motverka hela etorfineffekten, inte heller med syretillförsel. Att istället använda butorfanol ger ett högre men inte tillräckligt värde på syremättnaden (Radcliffe *et al.*, 2000). Medelvärdet är i det närmaste acceptabelt men en del djur i studien uppvisar låga värden. Dock verkar butorfanol vara ett mycket lämpligare alternativ än etorfin i protokoll med neuroleptikum. Immobiliseringsprotokoll med opioid och neuroleptikum kan ge en acceptabel respirationspåverkan om butorfanol används medan etorfin påverkar respirationen kraftigare.

#### **Opioid (agonist/antagonist) + $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum**

Opioid (agonist/antagonist) +  $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum visar sig utan syretillförsel ge låga värden på både syremättnad och syretryck (Mich *et al.*, 2008). Motsvarande protokoll med samma substanser utan  $\alpha_2$ -agonist gav signifikant högre värden på syremättnaden, vilket tyder på att  $\alpha_2$ -agonisten drar ned respirationen i det här fallet. Inte heller med syretillförsel nåddes motsvarande värden i studien utan  $\alpha_2$ -agonist, utom precis vid induktion. Detta innebär att  $\alpha_2$ -agonistens respirationsnedsättande egenskaper inte kan motverkas ens med artificiell syretillförsel när det administreras med butorfanol och neuroleptikum. Att  $\alpha_2$ -agonisten drar ned respirationen i detta protokoll kan antydast genom att jämföra med ovanstående protokoll



med opioid (agonist/antagonist) + neuroleptikum (Radcliffe *et al.*, 2000) där värdena inte blir lika låga. Dock kan det föreligga djurslagsskillnader och olika doser i protokollen.

#### **Opioid (agonist) + $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum + ytterligare opioid (agonist/antagonist)**

Opioid (agonist) +  $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum + ytterligare opioid (agonist/antagonist) i ett protokoll var ett sätt att tillsätta  $\mu$ -receptorantagonisten butorfanol för att motverka framför allt etorfinets effekt på respirationen (Wenger *et al.*, 2007). Motsvarande protokoll med butorfanol gav ytterligare svårigheter med syresättningen. Med butorfanol motsvarar protokollet det ovanstående (Mich *et al.*, 2008) med opioid (agonist/antagonist),  $\alpha_2$ -agonist och neuroleptikum. Skillnaden i det här protokollet (Wenger *et al.*, 2007) är att även en agonist (etorfin) ingår, vilket förklarar att det ger nedsatt syretryck och syremättnad. Att även etorfin ingår i detta protokoll kan förklara att både syremättnad och syretryck sjunker oavsett tillsättandet av butorfanol. Etorfin utan butorfanol i protokollet ger inte heller tillräckligt höga värden, vilket ytterligare talar emot protokollet opioid +  $\alpha_2$ -agonist + neuroleptikum ur respirationssynvinkel. Om djuren blev för hypoxiska gavs antidot mot etorfinet, vilket även kan påverka effekten av butorfanol. Detta lämnade azaperon som enda substans att påverka respirationen positivt medan  $\alpha_2$ -agonistens respirationsnedsättande effekt kvarstod. Att protokollet ger låga värden på syretryck och syremättnad tyder på att neuroleptikum inte kan påverka respirationen positivt. Att byta från lateral position till sternal position visade en ökning för både grupperna gällande både  $\text{SaO}_2$  och  $\text{PaO}_2$ . Detta förmodligen för att lateral positionering gör att tarmpaketet trycker på lungorna, vilket är känt hos narkos på häst och sedering av idisslare. Dessutom upptäcktes det att  $\text{PaO}_2$  var signifikant högre bland ungdjur och vuxna individer än det var hos kalvar. Båda dessa resultat kan vara intressant att utvärdera i vidare forskning.

#### **Opioid (agonist/antagonist) + $\alpha_2$ -agonist + dissociativt anestetikum**

Opioid (agonist/antagonist) +  $\alpha_2$ -agonist + dissociativt anestetikum gav lågt syretryck på guanacor (Georoff *et al.*, 2010) trots att de fick artificiell syretillförsel men höll sig hög hos servaler (Langan *et al.*, 2000) som inte fick något extra syre. Detta tyder på att en opioid agonist/antagonist med en  $\alpha_2$ -agonist påverkar respirationen mindre än en opioid agonist med en  $\alpha_2$ -agonist. Dissociativt anestetikum påverkar inte respiration varken positivt eller negativt (Rang *et al.*, 2007). Att det är en sån stor skillnad i syretryck mellan servaler och guanacor kan bero på till exempel djurslagsskillnader där lamadjur, vars digestionssystem liknar idisslarnas, kan ta större plats i kroppen och därmed möjligtvis påverka lungorna mer än den gör hos karnivorerna. Vad gäller syremättnaden så var den ständigt  $>90\%$  hos djuren utan artificiell syretillförsel utom hos gasellerna (Chittick *et al.*, 2001), men när de gick under  $90\%$  fick de artificiell syretillförsel. Gasellernas låga värden kan också bero på djurslagsskillnader där det skulle kunna vara så att de idisslande gasellerna behöver relativt mer syre för sina kroppsliga funktioner under immobilisering än de andra djuren behöver. Detta protokollet är det hittills mest lämpliga att använda ur respirationssynpunkt. Bytet av  $\alpha_2$ -agonist från medetomidin till xylazin verkar inte ha gett någon negativ påverkan då syretrycket var högt även hos tapirerna (Foerster *et al.*, 2000).

### **Enbart opioid (agonist)**

Enbart opioid (agonist), i det här fallet carfentanyl, gav höga värden på både syremättnad och syretryck (Schumacher *et al.*, 1997). Detta trots att carfentanyl är mycket potent och agonist på  $\mu$ -receptorn. Uppenbarligen är carfentanyls effekt inte tillräcklig för att sätta ned respirationen om den inte administreras till exempel med en  $\alpha_2$ -agonist. Det ska dock betänkas att opioid som enda immobiliseringsmedel inte är lämpligt för större ingrepp eftersom det finns risk för otillräcklig immobilisering.

### **Utan opioid**

Utan opioid men med  $\alpha_2$ -agonist och dissociativt anestetikum erhålls också låga värden på både syretryck och syremättnad (Fahlman *et al.*, 2010). Dissociativt anestetikum påverkar inte respirationen, vilket innebär att  $\alpha_2$ -agonisten ensam ger den effekten. Opioider i sig är alltså inte nödvändiga för att få kraftigt nedsatt respiration av ett immobiliseringsprotokoll. Det intressanta att jämföra är motsvarande protokoll inklusive opioid (agonist/antagonist) där värden blir högre på servaler (Langan *et al.*, 2000), och ungefär lika låga på guanacor (Georoff *et al.*, 2010). I servalstudien uppvisas högre värden på syretryck och syremättnad än på björnarna, vilket motsägelsefullt skulle innebära att butorfanol påverkar respirationen positivt men även här ska djurslagsskillnader beaktas.

### **Svårigheter med jämförande av immobiliseringsprotokoll**

Immobilisering av vilda djur är svårt, riskabelt och kostsamt, vilket innebär att så mycket information som möjligt tas när tillfälle ges. Många studier har undersökt mer än syretryck och syremättnad. Många kardiella och pulmonella variabler har analyserats, vilket inkluderar hjärt- och andningsrytm, blodtryck, blodgaser och ett flertal övriga faktorer. Samtidigt är en del studier fullständigt koncentrerade på syremättnad och syretryck och därmed ger de mer information än övriga studier. Att jämföra alla dessa parametrar kräver ett mycket större arbete.

### **Bias**

Att studiernas resultat inte är framtagna med samma metoder kan göra det svårt att jämföra dem på ett rättvist sätt.

I en av noshörningsstudierna (Wenger *et al.*, 2007) undersöks skillnader mellan lateral och sternal positionering. Positionering är inte lika tydligt undersökt i de andra studierna och kan därmed räknas som en felkälla. Även miljön kan ha påverkat. En del studier genomfördes i Norden och Kanada i ett kallare klimat än Afrika, där andra studier genomfördes. Hypotermiska djur, vilket är en större risk i kalla klimat, får sänkt blodtryck och hjärtrytm, vilket kan påverka syresättningen. Djurslagsskillnader kan också föreligga. Polymorfism mellan individer finns alltid men i jämförande av immobiliseringsprotokoll sker ofta en blandning av djurarter och resultaten bör tolkas med försiktighet. Olika doseringar har inte tagits hänsyn till, vilket också kan påverka. Slutligen skall betänkas att en del studier mätt syretryck och syremättnad med pulsoximeter medan andra har tagit artärblodsprov, vilket kan resultera i olika värden (Schumacher *et al.*, 1997).

## Slutsats

Respirationen påverkas negativt av immobiliseringsprotokoll innehållande opioider men olika opioider påverkar respirationen olika mycket och det spelar stor roll i vilka kombinationer de administreras. Butorfanol påverkar respirationen mindre än carfentanyl och etorfin men i kombination med  $\alpha_2$ -agonist kan respirationen påverkas kraftigt. Den minsta påverkan på respirationen uppnås med butorfanol,  $\alpha_2$ -agonist och dissociativt anestetikum. Carfentanyl visar sig enbart ge höga värden på sytetryck och syremättnad när det administreras som enda substans. Etorfin kan man inte jämföra då ingen av studierna använde etorfin som enda substans. Däremot är det klart att opioid i kombination med  $\alpha_2$ -agonist påverkar respirationen kraftigt.

Slutsatsen är att opioid (agonist/antagonist), i det här fallet butorfanol, +  $\alpha_2$ -agonist + dissociativt anestetikum är det lämpligaste immobiliseringsprotokollet att använda för att påverka respirationen så lite som möjligt. Att butorfanol endast har en lindrig påverkan på respirationen beror förmodligen på att den är antagonist på  $\mu$ -receptorn, den receptor som är starkast kopplad till respirationsnedsättning. Sytetrycket blev visserligen lågt i studien med guanacor men syremättnaden höll sig hög på tapirer och kattdjur. Hos gasellerna och guanacorna visade det sig också att den nedsatta respirationen till stor del gick att motverka med artificiell syretillförsel, vilket gör användningen av protokollet ännu säkrare om man väljer att administrera syre artificiellt och lägga djuren i sternalt läge vid immobilisering. Ska lättare ingrepp eller exempelvis flytt av djur genomföras kan man, åtminstone på gaseller, med fördel använda opioiden carfentanyl (agonist) som enda substans i protokollet då även det gav höga värden på syremättnad och sytetryck samt att en fullständig reversering kan genomföras med antidot.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Adams, H., R. (2001). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8. Uppl. Ames. Iowa State University Press.
- Bush, M., Raath, J., P., Grobler, D. & Klein, L. (2004). Severe hypoxaemia in field-anaesthetised white rhinoceros (*Ceratotherium simum*) and effects of using tracheal insufflation of oxygen. *Journal of the South African Veterinary Association*, 75(2), 79-84.
- Caulkett, N., A., Cribb, P., H. & Haigh, J., C. (2000). Comparative cardiopulmonary effects of carfentanyl-xylazine and medetomidine-ketamine used for immobilization of mule deer and mule deer/white-tailed deer hybrids. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 64, 64-68.
- Chittick, E., Horne, W., Wolfe, B., Sladky, K. & Loomis, M. (2001). Cardiopulmonary assessment of medetomidine, ketamine, and butorfanol anesthesia in captive Thomsons's gazelles (*Gazella thomsoni*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 32(2), 168-175.
- Fahlman, Å., Pringle, J., Arnemo, J., M., Swenson, J., E., Brunberg, S. & Nyman, G. (2010). Treatment of hypoxemia during anesthesia of brown bears (*Ursus arctos*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 41(1), 161-164.
- Foerster, S., H., Bailey, J., E., Aguilar, R., Loria, D., L. & Foerster, C., R. (2000). Butorfanol/xylazine/ketamine immobilization of free-ranging baird's tapirs in Costa Rica. *Journal of Wildlife Diseases*, 36(2), 335-341.
- Georoff, T., A., James, S., B., Kalk, P., Calle, P., P. & Martin-Flores, M. (2010). Evaluation of medetomidine-ketamine-butorfanol anesthesia with atipamezole-naltrexone antagonism in captive male guanacos (*Lama guanicoe*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 41(2), 255-262.
- Kreeger, T., J., Arnemo, J., M. & Raath, J., P. (2002). *Handbook of Wildlife Chemical Immobilization*. 2. uppl. Fort Collins. Wildlife Pharmaceuticals, Inc.
- Langan, J., N., Schumacher, J., Pollock, C., Orosz, S., E., Jones, M., P. & Harvey, R., C. (2000). Cardiopulmonary and anesthetic effects of medetomidine-ketamine-butorfanol and antagonism with atipamezole in servals (*Felis serval*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(3), 329-334.
- Mich, P., M., Wolfe, L., L., Sirochman, T., M., Sirochman, M., A., Davis, T., R., Lance, W., R. & Miller, M., W. (2008). Evaluation of intramuscular butorfanol, azaperone, and medetomidine and nasal oxygen insufflation for the chemical immobilization of white-tailed deer, *Odocoileus virginianus*. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 39(3), 480-487.
- Nielsen, L. (1999). *Chemical Immobilization of Wild and Exotic Animals*. 1. uppl. Ames. Iowa State University Press.
- Paterson, J., M., Caulkett, N., A. & Woodbury, M., R. (2009). Physiologic effects of nasal oxygen or medical air administered prior to and during carfentanyl-xylazine anesthesia in north american elk (*Cervus canadensis manitobensis*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40(1), 39-50.
- Radcliffe, R., W., Ferrell, S., T. & Childs, S., E. (2000). Butorfanol and azaperone as a safe alternative for repeated chemical restraint in captive white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 31(2), 196-200.
- Rang, H., P., Dale, M., M., Ritter, J., M. & Flower, R., J. (2007). *Rang and Dale's Pharmacology*. 6. uppl. Philadelphia. Churchill Livingstone.
- Schumacher, J., Heard, D., J., Young, L. & Citino, S., B. (1997). Cardiopulmonary effects of carfentanyl in dama gazelles (*Gazella dama*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 28(2), 166-170.
- Sjaastad, Ø., V., Hove, K. & Sand, O. (2003). *Physiology of Domestic Animals*. 1. uppl. Oslo. Scandinavian Veterinary Press.
- Wenger, S., Boardman, W., Buss, P., Govender, D. & Foggin, C. (2007). The cardiopulmonary effects of etorphine, azaperone, detomidine, and butorfanol in field-anesthetized white rhinoceroses (*Ceratotherium simum*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 38(3), 380-387.